



TITLE:

# 肺転移に対するスニチニブの奏功 期間中に脳転移が出現した腎細胞 癌の1例

AUTHOR(S):

森澤, 洋介; 百瀬, 均; 豊島, 優多; 高田, 聡; 藤本, 健;  
大山, 信雄

---

CITATION:

森澤, 洋介 ...[et al]. 肺転移に対するスニチニブの奏功期間中に脳転移が  
出現した腎細胞癌の1例. 泌尿器科紀要 2013, 59(12): 791-793

ISSUE DATE:

2013-12

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/180127>

RIGHT:

許諾条件により本文は2015-01-01に公開

## 肺転移に対するスニチニブの奏功期間中に 脳転移が出現した腎細胞癌の1例

森澤 洋介, 百瀬 均, 豊島 優多  
高田 聡, 藤本 健, 大山 信雄  
星ヶ丘厚生年金病院泌尿器科

### BRAIN METASTASIS WHICH APPEARED DURING COMPLETE RESPONSE OF LUNG METASTATIC LESION BY SUNITINIB TREATMENT IN A PATIENT WITH RENAL CELL CARCINOMA

Yosuke MORIZAWA, Hitoshi MOMOSE, Yuta TOYOSHIMA,  
Satoshi TAKADA, Ken FUJIMOTO and Nobuo OYAMA  
The Department of Urology, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

A 59-year-old man underwent radical nephrectomy for left renal cell carcinoma with multiple lung metastases (cT3bN0M1) in May 2010. Pathological diagnosis was clear cell carcinoma, G2 and pT3b. After sunitinib treatment for 7 months computed tomography (CT) revealed complete response of lung lesions and the treatment was continued. After 10 months, the patient complained of right hemiplegia. Brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed a 3 cm tumor in his frontal lobe of cerebrum. He underwent surgical resection of the tumor and pathological diagnosis was metastatic renal cell carcinoma. He has been well without local recurrence or distant metastasis for 18 months.

(Hinyokika Kiyo 59 : 791-793, 2013)

**Key words :** Brain metastasis, Renal cell carcinoma, Sunitinib

## 緒 言

近年, いくつかの分子標的薬において腎細胞癌に対する有効性が報告され, 腎細胞癌に対する治療戦略は様変わりしつつある. 特に, 従来手術療法以外に有効な治療手段を持ちえなかった転移病巣に対しては, 分子標的薬が第一選択として位置付けられ, その有用性に関する報告が多数見られる<sup>1-3)</sup>.

しかし一方で, 各種分子標的薬の効果的な投与順序やその効果における臓器特異性の有無など, 今後明らかにされるべき多くの課題が存在することも事実である. 今回われわれは, 腎細胞癌術後の肺転移巣に対してスニチニブを投与し, CR が維持されていたにもかかわらず, 新たに脳転移が出現した症例を経験したので報告する.

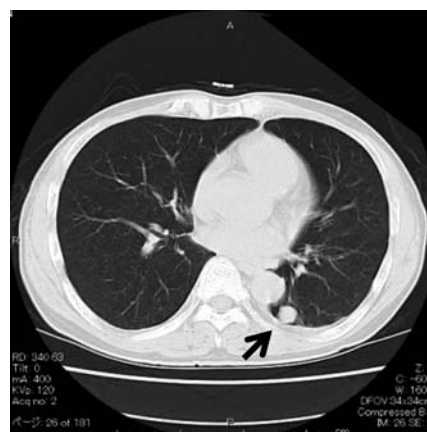
## 症 例

患 者 : 59歳, 男性

主 訴 : 肉眼的血尿

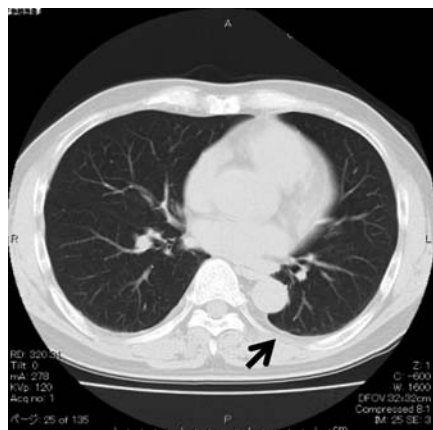
既往歴 : 高血圧

現病歴 : 2010年4月, 肉眼的血尿にて当科を受診. 左腎細胞癌および多発性肺転移 cT3bN0M1・MSKCC intermediate risk と診断され, 2010年5月に根治的腎摘除術を施行, 病理組織診断は clear cell renal cell



**Fig. 1.** Chest CT showed lung metastases.

carcinoma, G2>G1, pT3b であった. 術後, 肺転移病巣 (Fig. 1) に対するインターフェロン  $\alpha$  あるいは分子標的薬による治療を検討したが, 患者の仕事の都合上, 医療機関への頻回の通院を継続することが困難であることから, 同年7月からスニチニブ 50 mg/day の投与を開始した. その後, 14日投与した時点で grade 3 の肝障害・grade 2 の血小板減少 (CTCAE Ver 4.0) が見られたため 37.5 mg/day に減量し, 4週投与2週休薬を1コースとしてスニチニブ投与を継続することとし, その後さらに 37.5 mg/day 2週投与1



**Fig. 2.** Chest CT showed complete response of lung metastases.

週休薬に投与法を変更した上で投与を継続した。2011年2月の胸部単純CT検査にて肺転移病巣は消失し (Fig. 2) たが、その後もスニチニブ投与を継続し、2011年11月まで計18コースを施行した。なおその間も肺転移病巣はCRを維持していた。同年12月初めの受診時に右上肢の震え、右下肢の脱力を訴えたため、

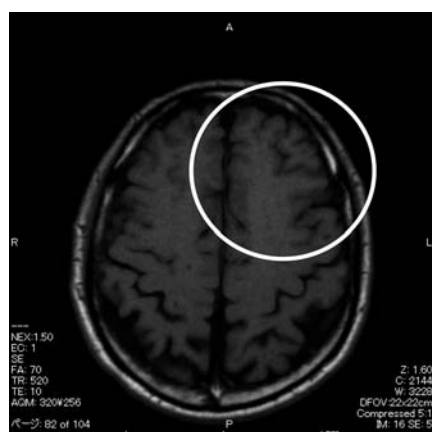
当院脳神経外科に診察を依頼した。

現 症：血圧 145/95 mmHg、心拍数79回/分、体温 36.5°C、意識清明。頭痛なし。右下肢の脱力あり、右半身優位に膝蓋腱反射・上腕二頭筋反射が亢進。

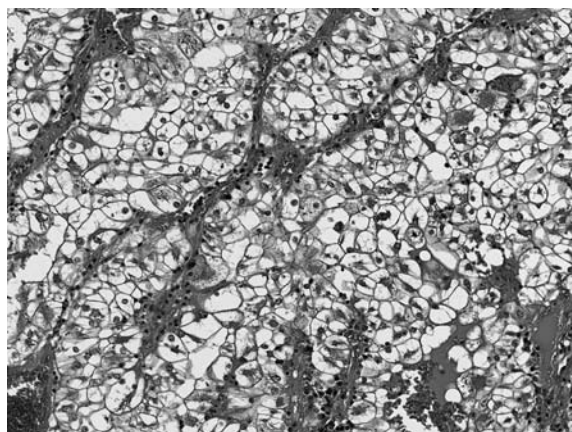
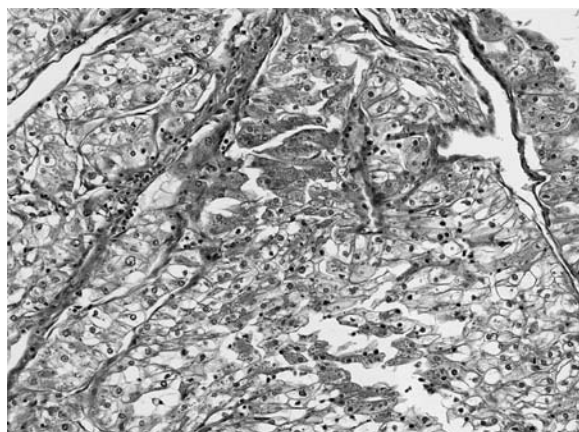
血液検査所見：血清クレアチニン値 1.09 mg/dl と軽度の腎機能障害を認める以外は、血算と血液生化学検査所見に異常を認めず。

頭部単純MRI検査：術前MRI検査では異常の認められなかった左前頭葉に約3 cm大の腫瘍を認め、周辺は広範囲に浮腫を伴っていた (Fig. 3)。

経 過：転移性脳腫瘍と診断され、2011年12月脳神経外科にて開頭腫瘍摘出術が施行された。摘出された腫瘍の病理組織診断は左腎細胞癌と同じ clear cell carcinoma であり腎細胞癌からの転移であると考えられた (Fig. 4)。脳神経外科での手術施行前からスニチニブを休薬し、その後も経済的な理由に基づく患者の希望にしたがって無治療経過観察中であるが、1年以上経過している2013年6月現在、頭部単純MRIで軽度の脳浮腫は認めるものの腫瘍の再発所見を認めず、明らかな神経脱落症状も確認されない。また、胸腹部



**Fig. 3.** Brain MRI showed no evidence of metastasis before nephrectomy (left). Brain MRI showed a 3 cm tumor in the frontal lobe and severe peritumoral edema (right).



**Fig. 4.** Microscopic findings of left renal tumor (A) and metastatic brain tumor (B). Histopathological features of both lesions were of clear cell carcinoma (HE stain  $\times 200$ ).

単純 CT においても再発は認められていない。

## 考 察

根治切除不能または転移性の腎細胞癌治療においてはチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) を中心とした分子標的治療が推奨治療とされており<sup>4)</sup>, 2010年の EAU guidelines ではスニチニブが第一選択薬として位置づけられている<sup>5)</sup>。本症例でも腎摘除術後にスニチニブ投与を開始し, 肺転移巣は画像上 CR となったにもかかわらず, 投与中に新たに脳転移巣が出現した。

Verma ら<sup>3)</sup>は脳転移のない転移性腎癌症例338人についての検討で, 肺転移巣の存在がその後の脳転移出現の危険因子 (HR9.61) であり, また TKI による治療がその後の脳転移発症のリスクを下げることを報告している。さらに, 脳転移が出現した症例では他臓器の転移巣に対して TKI が無効であったことから, 脳転移出現の病態として, TKI に抵抗性を有するクローンが出現した可能性について言及している。Shablak ら<sup>6)</sup>もスニチニブ投与中の転移性腎癌患者に新規病変が出現した2症例を報告し, このような場合はスニチニブに対する抵抗性を獲得したクローンが転移病巣で増殖したのではないかと考察している。マウスを用いた基礎研究ではスニチニブの血液脳関門通過性は良好であり, 単回静脈内投与されたスニチニブは速やかに脳内に高濃度で移行することが明らかとなっている<sup>7)</sup>。ヒトにおいても同様にスニチニブが血液脳関門を通過するとすれば, 本症例においてもその臨床経過から, 脳転移巣を形成していた癌細胞はスニチニブに対する抵抗性を獲得していた可能性が高いと考えられる。一方, 別の考え方として腎癌における肺転移巣の一般的な特殊性を考慮すると, スニチニブ投与後に肺転移巣が CR となった現象が, スニチニブの効果ではなく腎原発巣摘除による自然消滅<sup>8)</sup>であった可能性も否定できない。分子標的薬の臓器特異性に関しては不明な部分が多く, 今後の研究の成果が待たれる。

腎癌に関する各種診療ガイドラインでは, 転移性腎癌患者や根治的腎摘除術後患者のフォローアップに際しての定期的な脳転移のスクリーニング検査は推奨されておらず, 有症状となった場合に頭部 MRI などで精査をすすめることとしている<sup>4,5,9-11)</sup>。しかし, 先に触れた Verma らの研究では, 脳転移患者の約半数は定期的な画像検査で発見された無症候性のものであり<sup>3)</sup>, 脳転移を早期診断できれば低侵襲な定位放射線治療が可能であることから, 脳転移の定期スクリーニングの必要性を強調している報告もある<sup>12)</sup>。特に本

症例のような肺転移を有する症例ではその後の脳転移出現リスクが高いといわれているため<sup>3)</sup>, より慎重なフォローアップが必要であると考えられる。

## 結 語

転移性腎癌では標的病変が TKI 治療により CR を維持していても, 他臓器に新病変が出現する可能性がある。特に肺転移例では脳転移が出現する危険性が高く, 慎重にフォローアップするべきである。

## 文 献

- 1) Motzer RJ, Hutson TE, Figlin RA, et al.: Overall survival and update results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **27**: 3584-3590, 2009
- 2) Gore ME, Hariharan S, Szczylik C, et al.: Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases. *Cancer* **117**: 501-509, 2011
- 3) Verma J, Jonasch E, Allen P, et al.: Impact of tyrosine kinase inhibitors on the incidence of brain metastasis in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* **117**: 4958-4965, 2011
- 4) 日本泌尿器科学会編: 腎癌診療ガイドライン2011年版, pp 66-69, 金原出版, 東京, 2011
- 5) Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al.: EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* **58**: 398-406, 2011
- 6) Shablak A, O'Dwyer J and Hawkins R: Management of a new isolated metastasis during sunitinib treatment in renal cell carcinoma patients: a lesson from two cases. *Urol Int* **86**: 245-248, 2011
- 7) ファイザー株式会社: スーテント®カプセル 12.5 mg インタビューフォーム, pp 52
- 8) Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al.: Campbell-Walsh UROLOGY. ninth edition, pp 1623-1625, Saunders, Philadelphia, 2006
- 9) Escudier B, Eisen T, Porta C, et al.: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* **23**: 65-71, 2012
- 10) Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, et al.: NCCN clinical practice guideline in oncology: kidney cancer. *J Natl Compr Canc Netw* **7**: 618-630, 2009
- 11) Campbell SC, Novick AC, Beldegrun A, et al.: Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* **182**: 1271-1279, 2009
- 12) Shuch B, La Rochelle JC, Klatte T, et al.: Brain metastasis from renal cell carcinoma. *Cancer* **113**: 1641-1648, 2008

(Received on June 10, 2013)

(Accepted on August 23, 2013)